

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
2. August 2001 (02.08.2001)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 01/54653 A1

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: A61K 7/00, 7/48

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP01/00396

(22) Internationales Anmeldedatum:
15. Januar 2001 (15.01.2001)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
100 03 786.0 28. Januar 2000 (28.01.2000) DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von
US): MERCK PATENT GMBH [DE/DE]; Frankfurter
Strasse 250, 64293 Darmstadt (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): BÜNGER, Joachim
[DE/DE]; Wilhelm-Leuschner-Strasse 181, 64823
Gross-Umstadt (DE). ZUR LAGE, Jutta [DE/DE];
Kaupstrasse 11, 64289 Darmstadt (DE). AXT, Alexandra
[DE/DE]; Thüringer Strasse 24, 64380 Rossdorf (DE).

(74) Gemeinsamer Vertreter: MERCK PATENT GMBH;
Frankfurter Strasse 250, 64293 Darmstadt (DE).

(81) Bestimmungsstaaten (national): AE, AL, AM, AT, AU,
AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE,
DK, DM, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID,
IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT,
LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL,
PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ,
UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

(84) Bestimmungsstaaten (regional): ARIPO-Patent (GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW),
eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ,
TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK,
ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR),
OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML,
MR, NE, SN, TD, TG).

Veröffentlicht:

- mit internationalem Recherchenbericht
- vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche geltenden
Frist; Veröffentlichung wird wiederholt, falls Änderungen
eintreffen

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes, und der anderen
Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on
Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe
der PCT-Gazette verwiesen.

(54) Title: GALENIC FORMULATION

(54) Bezeichnung: GALENISCHE FORMULIERUNG

(57) Abstract: The invention relates to cosmetic or dermatological formulations which contain one or more active substances selected from phyllochinon, 2-hydroxy-5-methylaurophephenoxime, vitamin A and derivatives thereof, vitamin E and derivatives thereof, vitamin H, allantoin, bisabolol, nicotine acid derivatives, caffeine and, optionally: (a) one or more antioxidants and/or; (b) one or more UV filters. The formulations are particularly characterized in that the active substances containing the inventive formulations are stabilized.

(57) Zusammenfassung: Kosmetische oder dermatologische Formulierungen, die einen oder mehrere Wirkstoffe ausgewählt aus Phyllochinon, 2-Hydroxy-5-methylaurophephenoxim, Vitamin A und seinen Derivaten, Vitamin E und seinen Derivativen, Vitamin H, Allantoin, Bisabolol, Nicotinsäurederivaten und Coffein und zusätzlich (a) ein oder mehrere Antioxidantien und/oder, (b) ein oder mehrere UV-Filter enthalten, zeichnen sich insbesondere dadurch aus, daß die in der erfindungsgemäßen Formulierung enthaltenen Wirkstoffe stabilisiert sind.



WO 01/54653 A1

Galenische Formulierung

5 Die Erfindung betrifft stabilisierte kosmetische oder dermatologische Formulierungen enthaltend Hilfs- und/oder Trägerstoffe sowie einen oder mehrere Wirkstoffe ausgewählt aus Phyllochinon, 2-Hydroxy-5-methylaurophe-
nonoxim, Vitamin A und seinen Derivaten, Vitamin E und seinen Derivaten, Vitamin H, Allantoin, Bisabolol, Nicotinsäurederivaten und Coffein.

10 Die Verwendung von Phyllochinon (Vitamin K1) in kosmetischen Mitteln ist bekannt.

15 Formulierungen enthaltend Phyllochinon können z.B. zur Hautaufhellung, zur Entfernung von Blutflecken, Blutätherchen und blauen Flecken, gegen dunkle Augenringe, zur Verstärkung der Kapillaren, zur Hautstraffung und/oder zur Verhinderung von Hautirritationen verwendet werden.

20 Aus der JP 053200039 sind beispielsweise hautaufhellende Kosmetika bekannt, die Vitamin K1 enthalten.

In der EP 0 521 647 werden z.B. kosmetische Zusammensetzungen beschrieben, die Vitamin K1 enthalten und insbesondere zur Anwendung für die Hautbereiche um die Augen geeignet sind.

25 Die Verwendung von 2-Hydroxy-5-methylaurophe-
nonoxim, welches auch als HMLO oder F5 bezeichnet wird, in kosmetischen Mitteln ist beispielsweise aus der DE 41 16 123 bekannt. Die darin beschriebenen Mittel sind zur Behandlung von Hauterkrankungen, die mit Entzündungen
30 einhergehen, geeignet. Anwendungsgebiet dieser Mittel sind die pharmazeutische Industrie, die Human- und Veterinärmedizin sowie die Kosmetik. Insbesondere wird beschrieben, daß die Formulierungen enthaltend 2-Hydroxy-5-methylaurophe-
nonoxim z.B. zur Therapie der

35

Psoriasis, unterschiedlicher Ekzemformen, irritativer und toxischer Dermatitis, UV-Dermatitis sowie weiterer allergischer und/oder entzündlicher Erkrankungen der Haut und der Hautanhangsgebilde verwendet werden können.

5

Vitamin A und Vitamin E sowie deren Derivate wirken z.B. als 'anti-ageing'-Substanzen.

10

Vitamin H (Biotin) kann beispielsweise zur Prophylaxe oder Behandlung von Vorgängen der Hautalterung oder von trockenen Hautzuständen verwendet werden.

Allantoin und Bisabolol fungieren z.B. als antiinflammatorische Wirkstoffe.

15

Nicotinsäurederivate und Coffein dienen beispielsweise als durchblutungsfördernde Wirkstoffe.

20

Wirkstoffe, die in kosmetische oder dermatologische Formulierungen eingearbeitet werden sollen, sind jedoch oftmals nicht stabil und können in der Formulierung geschädigt werden. Die Schädigungen können beispielsweise durch eine Reaktion mit Luftsauerstoff oder durch die Absorption von UV-Strahlen verursacht werden. Die so geschädigten Moleküle können durch ihre Strukturänderung z.B. ihre Farbe und/oder ihre Wirksamkeit verlieren.

25

30

Bisher ist es beispielsweise nur schwer möglich, Substanzen wie das Vitamin K1 in einer kosmetischen oder dermatologischen Formulierung stabil zu formulieren. Nach dem Einarbeiten von Vitamin K1 in kosmetische oder dermatologische Formulierungen verändern diese Formulierungen z.B. ihre Farbe durch die Einwirkung von UV-Licht und verstärkt durch die Einwirkung von UV-Licht und gleichzeitige Anwesenheit von Luftsauerstoff. Dies führt zu einer heterogenen Braunfärbung der ursprünglich hellen, z.B. hellgelben, kosmetischen oder dermatologischen Formulierung. Derartige Farbveränderungen werden von den Kunden als unästhetisch empfunden.

35

Aus den obengenannten Gründen ist es notwendig, Wirkstoffe in kosmetischen oder dermatologischen Formulierungen zu stabilisieren.

5 Es bestand daher die Aufgabe, kosmetische und dermatologische Formulierungen enthaltend Hilfs- und/oder Trägerstoffe sowie einen oder mehrere Wirkstoffe ausgewählt aus Phyllochinon, 2-Hydroxy-5-methylaurophe-
10 nonoxim, Vitamin A und seinen Derivaten, Vitamin E und seinen Derivaten, Vitamin H, Allantoin, Bisabolol, Nicotinsäurederivaten und Coffein zur Verfügung zu stellen, die sich dadurch auszeichnen, daß die Wirkstoffe in der Formulierung eine möglichst hohe Stabilität besitzen und die Formulierungen darüber hinaus auch gegen Verfärbungen stabilisiert sind.

15 Überraschend wurde nun gefunden, daß diese Aufgabe durch die Bereitstellung von kosmetischen und dermatologischen Formulierungen enthaltend Hilfs- und/oder Trägerstoffe sowie einen oder mehrere Wirkstoffe ausgewählt aus Phyllochinon, 2-Hydroxy-5-methylaurophe-
20 nonoxim, Vitamin A und seinen Derivaten, Vitamin E und seinen Derivaten, Vitamin H, Allantoin, Bisabolol, Nicotinsäurederivaten und Coffein gelöst wird, wenn diese zusätzlich

(a) ein oder mehrere Antioxidantien

25 und/oder

(b) ein oder mehrere UV-Filter

enthalten.

30 Die Erfindung betrifft somit kosmetische oder dermatologische Formulierungen enthaltend Hilfs- und/oder Trägerstoffe sowie einen oder mehrere Wirkstoffe ausgewählt aus Phyllochinon, 2-Hydroxy-5-

35

methyllaurophenonoxim, Vitamin A und seinen Derivaten, Vitamin E und seinen Derivaten, Vitamin H, Allantoin, Bisabolol, Nicotinsäurederivaten und Coffein, dadurch gekennzeichnet, daß sie zusätzlich

5 (a) ein oder mehrere Antioxidantien

und/oder

10 (b) ein oder mehrere UV-Filter

enthalten.

Die Erfindung betrifft weiterhin die Verwendung einer oder mehrerer Verbindungen ausgewählt aus Antioxidantien und UV-Filtern zum Schutz
15 und/oder zur Stabilisierung von in einer kosmetischen oder dermatologischen Formulierung enthaltenen Wirkstoffen ausgewählt aus Phyllochinon, 2-Hydroxy-5-methyllaurophenonoxim, Vitamin A und seinen Derivaten, Vitamin E und seinen Derivaten, Vitamin H, Allantoin, Bisabolol, Nicotinsäurederivaten und Coffein.

20 Weiterhin betrifft die Erfindung die Verwendung von einem oder mehreren Wirkstoffen ausgewählt aus Phyllochinon, 2-Hydroxy-5-methyllaurophenonoxim, Vitamin A und seinen Derivaten, Vitamin E und seinen Derivaten, Vitamin H, Allantoin, Bisabolol, Nicotinsäurederivaten und
25 Coffein, und einer oder mehrerer Verbindungen ausgewählt aus Antioxidantien und UV-Filtern zur Herstellung einer kosmetischen oder dermatologischen Formulierung. Die Erfindung betrifft auch die Verwendung der genannten Wirkstoffe, Antioxidantien und UV-Filter zur Herstellung einer kosmetischen oder dermatologischen Formulierung zum
30 Schutz oder zur Pflege der menschlichen oder tierischen Haut.

35

Desweiteren betrifft die Erfindung ein Verfahren zur Herstellung einer kosmetischen oder dermatologischen Formulierung, dadurch gekennzeichnet, daß man einen oder mehrere Wirkstoffe ausgewählt aus Phyllochinon, 2-Hydroxy-5-methylauropenonoxim, Vitamin A und seinen Derivaten, Vitamin E und seinen Derivaten, Vitamin H, Allantoin, Bisabolol, Nicotinsäurederivaten und Coffein und eine oder mehrere Substanzen ausgewählt aus Antioxidantien und UV-Filtern gegebenenfalls mit Hilfs- und/oder Trägerstoffen in eine geeignete kosmetische oder dermatologische Formulierungsform bringt.

Die Derivate von Vitamin A sind vorzugsweise ausgewählt aus Vitamin-A-Propionat, Vitamin-A-Palmitat und Vitamin-A-Acetat.

Die Derivate von Vitamin E sind vorzugsweise ausgewählt aus DL- α -Tocopherol, Tocopherol-E-Acetat und Tocopherolhydrogensuccinat.

Als Nicotinsäurederivate ist Nicotinsäureamid bevorzugt.

Die in den erfindungsgemäßen kosmetischen oder dermatologischen Formulierungen enthaltenen Antioxidantien und/oder UV-Filter stabilisieren die ebenfalls enthaltenen Wirkstoffe. Dies wirkt sich z.B. in vorteilhafter Weise in einer Erhöhung der Lagerstabilität der erfindungsgemäßen Formulierungen aus.

Die erfindungsgemäßen kosmetischen oder dermatologischen Formulierungen können im Bereich Hautschutz/Hautpflege eingesetzt werden. Sie können zum Schutz oder zur Pflege sowohl der menschlichen als auch der tierischen Haut eingesetzt werden. Der Schutz der menschlichen Haut ist bevorzugt.

Bevorzugte Wirkstoffe, die in den erfindungsgemäßen Formulierungen enthalten sind, sind vorzugsweise ausgewählt aus Phyllochinon und 2-Hydroxy-5-methylauropenonoxim.

35

In den erfindungsgemäßen Formulierungen können die aus der Fachliteratur bekannten Antioxidantien enthalten sein, z.B. Flavonoide, Coumaranone, Aminosäuren (z.B. Glycin, Histidin, Tyrosin, Tryptophan) und deren Derivate, Imidazole, (z.B. Urocaninsäure) und deren Derivate, Peptide wie D,L-Carnosin, D-Carnosin, L-Carnosin und deren Derivate (z.B. Anserin), Carotinoide, Carotine (z.B. α -Carotin, β -Carotin, Lycopin) und deren Derivate, Chlorogensäure und deren Derivate, Liponsäure und deren Derivate (z.B. Dihydroliponsäure), Aurothioglucose, Propylthiouracil und andere Thiole (z.B. Thioredoxin, Glutathion, Cystein, Cystin, Cystamin und deren Glycosyl-, N-Acetyl-, Methyl-, Ethyl-, Propyl-, Amyl-, Butyl- und Lauryl-, Palmitoyl-, Oleyl-, γ -Linoleyl, Cholesteryl- und Glycerylester) sowie deren Salze, Diaurylthiodipropionat, Distearylthiodipropionat, Thiodipropionsäure und deren Derivate (Ester, Ether, Peptide, Lipide, Nukleotide, Nukleoside und Salze) sowie Sulfoximinverbindungen (z.B. Buthioninsulfoximine, Homocysteinsulfoximin, Buthioninsulfone, Penta-, Hexa-, Heptathioninsulfoximin) in sehr geringen verträglichen Dosierungen (z.B. pmol bis μ mol/kg), ferner (Metall-) Chelatoren, (z.B. α -Hydroxyfettsäuren, Palmitinsäure, Phytinsäure, Lactoferrin), α -Hydroxysäuren (z.B. Citronensäure, Milchsäure, Äpfelsäure), Huminsäure, Gallensäure, Gallenextrakte, Bilirubin, Biliverdin, EDTA, EGTA und deren Derivate, ungesättigte Fettsäuren und deren Derivate, Vitamin C und Derivate (z.B. Ascorbylpalmitat, Magnesium-Ascorbylphosphat, Ascorbylacetat) sowie Koniferylbenzoat des Benzoeharzes, Rutinsäure und deren Derivate, α -Glycosylrutin, Ferulasäure, Furfurylidenglucitol, Carnosin, Butylhydroxytoluol (BHT), Butylhydroxyanisol, Nordhydroguajaretsäure, Trihydroxybutyrophenon, Harnsäure und deren Derivate, Mannose und deren Derivate, Zink und dessen Derivate (z.B. ZnO, ZnSO₄), Selen und dessen Derivate (z.B. Selenmethionin), Stilbene und deren Derivate (z.B. Stilbenoxid, trans-Stilbenoxid).

Mischungen von Antioxidantien sind ebenfalls zur Verwendung in den erfindungsgemäßen Formulierungen geeignet. Bekannte und käufliche Mischungen sind beispielsweise Mischungen enthaltend als aktive Inhaltsstoffe Lecithin, L-(+)-Ascorbylpalmitat und Zitronensäure (z.B. Oxynex® AP), natürliche Tocopherole, L-(+)-Ascorbylpalmitat, L-(+)-

Ascorbinsäure und Zitronensäure (z.B. Oxynex® K LIQUID), Tocopherol-extrakte aus natürlichen Quellen, L-(+)-Ascorbylpalmitat, L-(+)-Ascorbin-säure und Zitronensäure (z.B. Oxynex® L LIQUID), DL- α -Tocopherol, L-(+)-Ascorbylpalmitat, Zitronensäure und Lecithin (z.B. Oxynex® LM) oder
5 Butylhydroxytoluol (BHT), L-(+)-Ascorbylpalmitat und Zitronensäure (z.B. Oxynex® 2004),

In einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung enthält die
10 erfindungsgemäße kosmetische oder dermatologische Formulierung als Antioxidans Butylhydroxytoluol.

In einer weiteren bevorzugten Ausführungsform enthält die erfindungs-gemäße kosmetische oder dermatologische Formulierung als Antioxidans
15 eine oder mehrere Verbindungen ausgewählt aus Flavonoiden und/oder Coumaranonen.

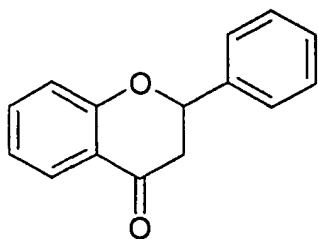
Als Flavonoide werden die Glykoside von Flavanonen, Flavonen, 3-Hydroxyflavonen (= Flavonolen), Auronen, Isoflavonen und Rotenoiden
20 aufgefäßt [Römpp Chemie Lexikon, Band 9, 1993]. Im Rahmen der vorliegenden Erfindung werden hierunter jedoch auch die Aglykone, d.h. die zuckerfreien Bestandteile, und die Derivate der Flavonoide und der Aglykone verstanden. Im Rahmen der vorliegenden Erfindung werden unter Coumaranonen auch dessen Derivate verstanden.

25 Bevorzugte Flavonoide leiten sich von Flavanonen, Flavonen, 3-Hydroxy-flavonen, Auronen und Isoflavonen, insbesondere von Flavanonen, Fla-vonen, 3-Hydroxyflavonen und Auronen, ab.

Die Flavanone sind durch folgende Grundstruktur gekennzeichnet:
30

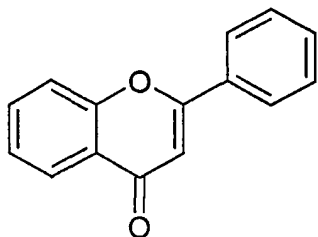
35

5



Die Flavone sind durch folgende Grundstruktur gekennzeichnet:

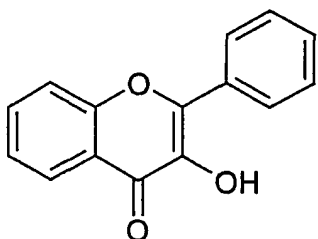
10



15

Die 3-Hydroxyflavone (Flavonole) sind durch folgende Grundstruktur gekennzeichnet:

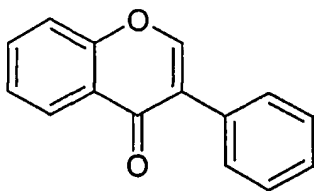
20



25

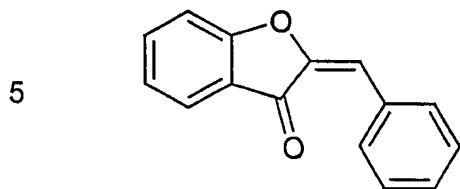
Die Isoflavone sind durch folgende Grundstruktur gekennzeichnet:

30

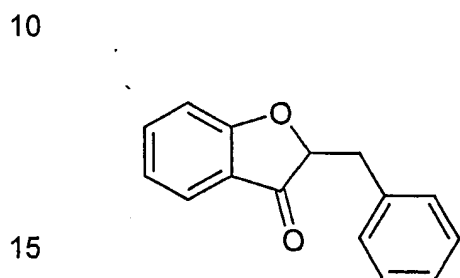


35

Die Aurone sind durch folgende Grundstruktur gekennzeichnet:

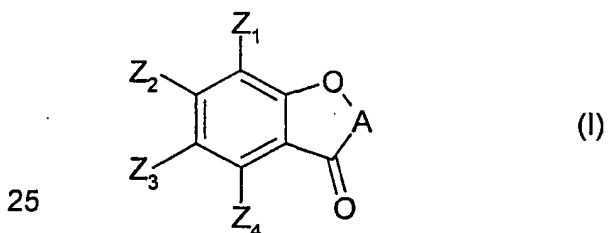


Die Coumaranone sind durch folgende Grundstruktur gekennzeichnet:



Vorzugsweise sind die Flavonoide und Coumaranone ausgewählt aus den Verbindungen der Formel (I):

20



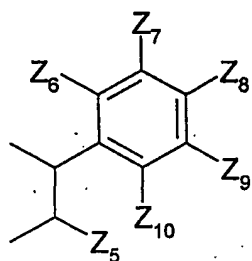
worin

30 Z_1 bis Z_4 jeweils unabhängig voneinander H, OH, Alkoxy, Hydroxyalkoxy, Mono- oder Oligoglycosidreste bedeuten und wobei die Alkoxy- und Hydroxyalkoxygruppen verzweigt und unverzweigt sein und 1 bis 18 C-Atome aufweisen können und wobei an die Hydroxygruppen der genannten Reste auch Sulfat oder Phosphat gebunden sein kann,

35

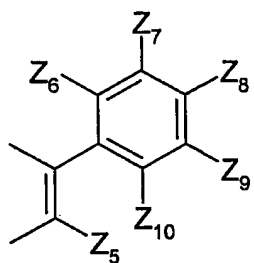
A ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus den Teilformeln (IA), (IB) und (IC)

5



(IA)

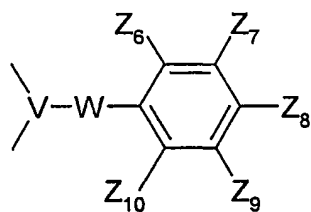
10



(IB)

15

20



(IC)

25

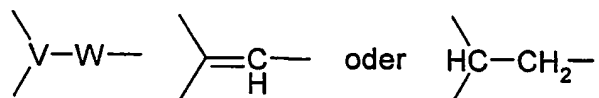
Z₅ H, OH oder OR,

R einen Mono- oder Oligoglykosidrest,

30

Z₆ bis Z₁₀ die Bedeutung der Reste Z₁ bis Z₄ besitzen, und

35



5

bedeutet.

10

Die Alkoxygruppen sind vorzugsweise linear und besitzen 1 bis 12 und vorzugsweise 1 bis 8 C-Atome. Diese Gruppen entsprechen somit den Formeln $-\text{O}-(\text{CH}_2)_m-\text{H}$, wobei m 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 oder 8 und insbesondere 1 bis 5 bedeutet.

15

Die Hydroxyalkoxygruppen sind vorzugsweise linear und besitzen 2 bis 12 und vorzugsweise 2 bis 8 C-Atome. Diese Gruppen entsprechen somit den Formeln $-\text{O}-(\text{CH}_2)_n-\text{OH}$, wobei n 2, 3, 4, 5, 6, 7 oder 8, insbesondere 2 bis 5 und außerordentlich bevorzugt 2 bedeutet.

20

Die Mono- und Oligoglycosidreste sind vorzugsweise aus 1 bis 3 Glycosideinheiten aufgebaut. Vorzugsweise sind diese Einheiten ausgewählt aus der Gruppe der Hexosylreste insbesondere der Rhamnosylreste und Glucosylreste. Aber auch andere Hexosylreste, beispielsweise Allosyl, Altrosyl, Galactosyl, Gulosyl, Idosyl, Mannosyl und Talosyl sind gegebenenfalls vorteilhaft zu verwenden. Es kann auch

25

erfindungsgemäß vorteilhaft sein, Pentosylreste zu verwenden.

In einer bevorzugten Ausführungsform besitzen

30

- Z_1 und Z_3 die Bedeutung H,
- Z_2 und Z_4 eine andere Bedeutung als H, insbesondere bedeuten sie OH, Methoxy, Ethoxy oder 2-Hydroxyethoxy,
- Z_5 die Bedeutung H, OH oder einen Glycosidrest, der aus 1 bis 3, vorzugsweise aus 1 oder 2, Glycosideinheiten aufgebaut ist,

35

- Z₆, Z₉ und Z₁₀ die Bedeutung H, und
- Z₇ und Z₈ eine andere Bedeutung als H, insbesondere bedeuten sie OH, Methoxy, Ethoxy oder 2-Hydroxyethoxy.

5

In einer weiteren bevorzugten Ausführungsform, insbesondere wenn die Wasserlöslichkeit der Flavonoide und Coumaranone gesteigert werden soll, ist an die Hydroxygruppen eine Sulfat- oder Phosphatgruppe gebunden. Geeignete Gegenionen sind beispielsweise die Ionen der Alkali- oder Erdalkalimetalle, wobei diese z.B. aus Natrium oder Kalium ausgewählt sind.

10

In einer weiteren bevorzugten Ausführungsform sind die Flavonoide ausgewählt aus folgenden Verbindungen: 4,6,3',4'-Tetrahydroxyauron, Quercetin, Rutin, Isoquercetin, Anthocyanidin (Cyanidin), Eriodictyol, Taxifolin, Luteolin, Trishydroxyethylquercetin (Troxequercetin), Trishydroxyethylrutin (Troxerutin), Trishydroxyethylisoquercetin (Troxeisoquercetin), Trishydroxyethyluteolin (Troxeluteolin) sowie deren Sulfaten und Phosphaten.

15

20

Unter den Flavonoiden sind insbesondere Rutin und Troxerutin bevorzugt. Ganz außerordentlich bevorzugt ist Troxerutin.

25

Unter den Coumaranonen ist 4,6,3',4'-Tetrahydroxybenzylcoumaranon-3 bevorzugt.

30

Als geeignete organische UV-Filter kommen alle dem Fachmann bekannten UVA- als auch UVB-Filter in Frage. Für beide UV-Bereiche gibt es viele aus der Fachliteratur bekannte und bewährte Substanzen, z.B.

Benzylidenkampferderivate wie

- 3-(4'-Methylbenzyliden)-dl-kampfer (z.B. Eusolex® 6300),
- 3-Benzylidenkampfer (z.B. Mexoryl® SD),
- Polymere von N-[(2 und 4)-[(2-oxoborn-3-yliden)methyl]benzyl]-acrylamid (z.B. Mexoryl® SW),

35

- N,N,N-Trimethyl-4-(2-oxoborn-3-ylidenmethyl)anilinium methylsulfat (z.B. Mexoryl® SK) oder
 - α -(2-Oxoborn-3-yliden)toluol-4-sulfonsäure (z.B. Mexoryl® SL),
- 5 Benzoyl- oder Dibenzoylmethane wie
- 1-(4-tert-Butylphenyl)-3-(4-methoxyphenyl)propan-1,3-dion (z.B. Eusolex® 9020) oder
 - 4-Isopropylidibenzoylmethan (z.B. Eusolex® 8020),
- 10 Benzophenone wie
- 2-Hydroxy-4-methoxybenzophenon (z.B. Eusolex® 4360) oder
 - 2-Hydroxy-4-methoxybenzophenon-5-sulfonsäure und ihr Natriumsalz (z.B. Uvinul® MS-40),
- 15 Methoxyzimtsäureester wie
- Methoxyzimtsäureoctylester (z.B. Eusolex® 2292),
 - 4-Methoxyzimtsäureisopentylester, z.B. als Gemisch der Isomere (z.B. Neo Heliopan® E 1000),
- 20 Salicylatderivate wie
- 2-Ethylhexylsalicylat (z.B. Eusolex® OS),
 - 4-Isopropylbenzylsalicylat (z.B. Megasol®) oder
 - 3,3,5-Trimethylcyclohexylsalicylat (z.B. Eusolex® HMS),
- 25 4-Aminobenzoessäure und Derivate wie
- 4-Aminobenzoessäure,
 - 4-(Dimethylamino)benzoessäure-2-ethylhexylester (z.B. Eusolex® 6007),
 - ethoxylierter 4-Aminobenzoessäureethylester (z.B. Uvinul® P25),
- 30 und weitere Substanzen wie
- 2-Cyano-3,3-diphenylacrylsäure-2-ethylhexylester (z.B. Eusolex® OCR),
 - 2-Phenylbenzimidazol-5-sulfonsäure sowie ihre Kalium-, Natrium- und
- 35 Triethanolaminsalze (z.B. Eusolex® 232),

- 3,3'-(1,4-Phenylendimethylen)-bis-(7,7-dimethyl-2-oxobicyclo-[2.2.1]hept-1-ylmethansulfonsäure sowie ihre Salze (z.B. Mexoryl® SX) und
- 2,4,6-Trianiino-(p-carbo-2'-ethylhexyl-1'-oxi)-1,3,5-triazin (z.B. Uvinul® T 150).

Diese organischen UV-Filter werden in der Regel in einer Menge von 0,5 bis 10 Gewichtsprozent, vorzugsweise 1 - 8 %, in die erfindungsgemäßen Formulierungen eingearbeitet

Weitere geeignete organische UV-Filter sind z.B.:

- 2-(2H-Benzotriazol-2-yl)-4-methyl-6-(2-methyl-3-(1,3,3,3-tetramethyl-1-(trimethylsilyloxy)disiloxanyl)propyl)phenol (z.B. Silatrizole®),
- 4,4'-[(6-[4-((1,1-Dimethylethyl)aminocarbonyl)phenylamino]-1,3,5-triazin-2,4-diyl)diimino]bis(benzoesäure-2-ethylhexylester) (z.B. Uvasorb® HEB),
- α -(Trimethylsilyl)- ω -[trimethylsilyl]oxy]poly[oxy(dimethyl [und ca. 6% methyl[2-[p-[2,2-bis(ethoxycarbonyl)vinyl]phenoxy]-1-methylenethyl] und ca. 1,5 % methyl[3-[p-[2,2-bis(ethoxycarbonyl)vinyl]phenoxy]-propenyl] und 0,1 bis 0,4% (methylhydrogen)silylen]] (n \approx 60) (z.B. Parsol® SLX),
- 2,2'-Methylen-bis-(6-(2H-benzotriazol-2-yl)-4-(1,1,3,3-tetramethylbutyl)phenol) (z.B. Tinosorb® M),
- 2,2'-(1,4-Phenyl)bis-(1H-benzimidazol-4,6-disulfonsäure, Mononatriumsalz) (z.B. Neo Heliopan® AP) und
- 2,4-bis-[[4-(2-Ethyl-hexyloxy)-2-hydroxyl]-phenyl]-6-(4-methoxyphenyl)-1,3,5-triazin (z.B. Tinosorb® S).

Diese organischen UV-Filter werden in der Regel in einer Menge von 0,5 bis 20 Gewichtsprozent, vorzugsweise 1 - 15 %, in die erfindungsgemäßen Formulierungen eingearbeitet.

Als anorganische UV-Filter sind solche aus der Gruppe der Titandioxide wie z.B. gecoatetes Titandioxid (z.B. Eusolex® T-2000 oder Eusolex® T-Aqua), Zinkoxide (z.B. Sachtotec®), Eisenoxide oder auch Ceroxide denkbar. Diese anorganischen UV-Filter werden in der Regel in einer

Menge von 0,5 bis 20 Gewichtsprozent, vorzugsweise 2 - 10 %, in die erfindungsgemäßen Formulierungen eingearbeitet.

5 Bevorzugte UV-Filter sind Zinkoxid, Titandioxid, 3-(4'-Methylbenzyliden)-dl-kampfer, 1-(4-tert-Butylphenyl)-3-(4-methoxyphenyl)propan-1,3-dion, 4-Isopropylidibenzoylmethan, 2-Hydroxy-4-methoxybenzophenon, Methoxyzimtsäureoctylester, 3,3,5-Trimethylcyclohexylsalicylat, 4-(Dimethylamino)benzoesäure-2-ethylhexylester, 2-Cyano-3,3-diphenylacrylsäure-2-ethylhexylester, 2-Phenylbenzimidazol-5-sulfonsäure sowie ihren
10 Kalium-, Natrium- und Triethanolaminsalzen.

Besonders bevorzugte UV-Filter sind Zinkoxid und Titandioxid.

15 Unter den Titandioxid enthaltenden erfindungsgemäßen Formulierungen sind diejenigen bevorzugt, die neben Titandioxid zusätzlich einen oder mehrere weitere UV-Filter ausgewählt aus 3-(4'-Methylbenzyliden)-dl-kampfer, 1-(4-tert-Butylphenyl)-3-(4-methoxyphenyl)propan-1,3-dion, 4-Isopropylidibenzoylmethan, 2-Hydroxy-4-methoxybenzophenon, Methoxyzimtsäureoctylester, 3,3,5-Trimethylcyclohexylsalicylat, 20 4-(Dimethylamino)benzoesäure-2-ethylhexylester, 2-Cyano-3,3-diphenylacrylsäure-2-ethylhexylester, 2-Phenylbenzimidazol-5-sulfonsäure sowie ihren Kalium-, Natrium- und Triethanolaminsalzen enthalten.

25 Unter diesen Formulierungen sind diejenigen insbesondere bevorzugt, die neben Titandioxid zusätzlich die UV-Filter 2-Hydroxy-4-methoxybenzophenon und/oder Methoxyzimtsäureoctylester enthalten.

30 Die Herstellung der erfindungsgemäßen Formulierung erfolgt, indem ein oder mehrere Wirkstoffe ausgewählt aus Phyllochinon, 2-Hydroxy-5-methylauropheonoxim, Vitamin A und seinen Derivaten, Vitamin E und seinen Derivaten, Vitamin H, Allantoin, Bisabolol, Nicotinsäurederivaten und Coffein und ein oder mehrere Substanzen ausgewählt aus Antioxidantien und UV-Filtern gegebenenfalls mit Hilfs- und/oder
35 Hilfs- und Trägerstoffe stammen aus der Gruppe der Trägermittel, Konservierungsstoffe und anderer üblicher Hilfsstoffe.

Die erfindungsgemäßen kosmetischen oder dermatologischen Formulierungen werden äußerlich angewendet.

- 5 Als Anwendungsform der erfindungsgemäßen Formulierungen seien z.B. genannt: Lösungen, Suspensionen, Emulsionen, Pasten, Salben, Gele, Cremes, Lotionen, Puder, Seifen, tensidhaltige Reinigungspräparate, Öle und Sprays. Weitere Anwendungsformen sind z.B. Sticks, Shampoos und Duschbäder. Der Formulierung können beliebige übliche Trägerstoffe, 10 Hilfsstoffe und gegebenenfalls weitere Wirkstoffe zugesetzt werden.

- Vorzuziehende Hilfsstoffe stammen aus der Gruppe der Konservierungsstoffe, Antioxidantien, Stabilisatoren, Lösungsvermittler, Vitamine, Färbemittel, Geruchsverbesserer, Filmbildner, Verdickungsmittel, Feuchthaltemittel. 15

- Salben, Pasten, Cremes und Gele können die üblichen Trägerstoffe enthalten, z.B. tierische und pflanzliche Fette, Wachse, Paraffine, Stärke, Traganth, Cellulosederivate, Polyethylenglykole, Silicone, Bentonite, 20 Kieselsäure, Talkum und Zinkoxid oder Gemische dieser Stoffe. Puder und Sprays können die üblichen Trägerstoffe enthalten, z.B. Milchzucker, Talkum, Kieselsäure, Aluminiumhydroxid, Calciumsilikat und Polyamid-Pulver oder Gemische dieser Stoffe. Sprays können zusätzlich die üblichen Treibmittel, z.B. Chlorfluorkohlenwasserstoffe, Propan/Butan oder 25 Dimethylether, enthalten.

- Lösungen und Emulsionen können die üblichen Trägerstoffe wie Lösungsmittel, Lösungsvermittler und Emulgatoren, z.B. Wasser, Ethanol, Isopropanol, Ethylcarbonat, Ethylacetat, Benzylalkohol, Benzylbenzoat, 30 Propylenglykol, 1,3-Butylglykol, Öle, insbesondere Baumwollsaatöl, Erdnußöl, Maiskeimöl, Olivenöl, Rizinusöl und Sesamöl, Glycerinfettsäureester, Polyethylenglykole und Fettsäureester des Sorbitans oder Gemische dieser Stoffe enthalten.

- 35 Suspensionen können die üblichen Trägerstoffe wie flüssige Verdünnungsmittel, z.B. Wasser, Ethanol oder Propylenglykol, Suspensionsmittel,

z.B. ethoxylierte Isostearylalkohole, Polyoxyethylensorbitester und Polyoxyethylensorbitanester, mikrokristalline Cellulose, Aluminiummetahydroxid, Bentonit, Agar-Agar und Traganth oder Gemische dieser Stoffe enthalten.

5

Seifen können die üblichen Trägerstoffe wie Alkalisalze von Fettsäuren, Salze von Fettsäurehalbestern, Fettsäureeiweißhydrolysaten, Isothionate, Lanolin, Fettalkohol, Pflanzenöle, Pflanzenextrakte, Glycerin, Zucker oder Gemische dieser Stoffe enthalten.

10

Tensidhaltige Reinigungsprodukte können die üblichen Trägerstoffe wie Salze von Fettalkoholsulfaten, Fettalkoholethersulfaten, Sulfobernsteinsäurehalbestern, Fettsäureeiweißhydrolysaten, Isothionate, Imidazoliniumderivate, Methyltaurate, Sarkosinate, Fettsäureamidethersulfate, Alkylamidobetaine, Fettalkohole, Fettsäureglyceride, Fettsäurediethanolamide, pflanzliche und synthetische Öle, Lanolinderivate, ethoxylierte Glycerinfettsäureester oder Gemische dieser Stoffe enthalten. Gesichts- und Körperöle können die üblichen Trägerstoffe wie synthetische Öle wie Fettsäureester, Fettalkohole, Silikonöle, natürliche Öle wie Pflanzenöle und ölige Pflanzenauszüge, Paraffinöle, Lanolinöle oder Gemische dieser Stoffe enthalten.

15

20

25

Weitere typisch kosmetische Anwendungsformen sind auch Lippenstifte, Lippenpflegestifte, Mascara, Eyeliner, Lidschatten, Rouge, Puder-, Emulsions- und Wachs-Make up sowie Sonnenschutz-, Prä-Sun- und After-Sun-Präparate.

30

In einer besonders bevorzugten Ausführungsform der Erfindung liegen die kosmetischen oder dermatologischen Formulierungen in Form einer W/O-Emulsion vor. Dies gilt z.B. insbesondere, wenn Phyllochinon als Wirkstoff in der kosmetischen oder dermatologischen Formulierung enthalten ist.

35

Der Anteil des einen oder der mehreren Wirkstoffe ausgewählt aus Phyllochinon, 2-Hydroxy-5-methylaurophe-
noxim, Vitamin A und seinen Derivaten, Vitamin E und seinen Derivaten, Vitamin H, Allantoin, Bisabolol,
Nicotinsäurederivaten und Coffein in der erfindungsgemäßen Formu-
lierung beträgt vorzugsweise von 0,001 bis 20 Gew.%, besonders
5 bevorzugt von 0,1 bis 3 Gew.% bezogen auf die gesamte
erfindungsgemäße Formulierung.

Der Anteil des einen oder der mehreren Antioxidantien in der
10 erfindungsgemäßen Formulierung beträgt vorzugsweise von 0,001 bis 5
Gew.%, besonders bevorzugt von 0,01 bis 2 Gew.% bezogen auf die
gesamte erfindungsgemäße Formulierung.

Der Anteil des einen oder mehreren UV-Filter in der erfindungsgemäßen
15 Formulierung beträgt vorzugsweise von 0,05 bis 20 Gew.%, besonders
bevorzugt von 1 bis 10 Gew.% bezogen auf die gesamte erfindungs-
gemäße Formulierung.

Die Feststellung der stabilisierenden Wirkung der Antioxidantien und
20 UV-Filter auf die Wirkstoffe in den erfindungsgemäßen Formulierungen
kann nach Methoden, die dem Fachmann bekannt sind, erfolgen.
Beispielsweise kann eine erfindungsgemäße Formulierung und eine
entsprechende Formulierung ohne Antioxidantien und UV-Filter unter
gleichen Bedingungen (Licht- und Lufteinfluß) aufbewahrt werden und
25 durch Vergleich der Verfärbung dieser Formulierungen der stabilisierende
Einfluß der Antioxidantien und UV-Filter festgestellt werden.

Alle Verbindungen oder Komponenten, die in den erfindungsgemäßen
Formulierungen verwendet werden können, sind entweder bekannt und
30 käuflich erwerbbar oder können nach bekannten Methoden synthetisiert
werden.

35

Beispiele

Die folgenden Beispiele dienen zur Verdeutlichung der Erfindung und sind keinesfalls als Limitierung aufzufassen. Alle %-Angaben sind Gewichts-

5

Die INCI-Namen der in den Beispielen verwendeten Rohstoffe werden im folgenden in der Englischen Originalbezeichnung angegeben. Sie sind wie folgt:

10

Rohstoff	INCI
Antaron V-220	PVP/Eicosene Glycol
Arlacel 165V	Glyceryl Stearate (and) PEG-100 Stearate
Arlacel 1689	Sorbitol, Glycerol Esters
BHT	BHT
Bienenwachs	Beeswax
Cetiol	Oleyl Oleate
Cetiol V	Decyl Oleate
Cetylalkohol	Cetyl Alcohol
Cutina HR	Hydrogenated Castor Oil
Emulgator E2155	Stearyl Alcohol (and) Steareth-7 (and) Steareth-10
Eusolex 2292	Octyl Methoxycinnamate
Eusolex 4360	Benzophenone-3
Eusolex 6300	4-Methylbenzylidene Campher
Eusolex 9020	Butyl Methoxydibenzoylmethane
EusolexT-2000	Titanium Dioxide, Alumina; Simethicone
Eusolex T-AQUA	Aqua, Titanium Dioxide, Alumina, Sodium Methaphosphate, Phenoxy-ethanol, Sodium Methylparaben

35

	Rohstoff	INCI
	Euxyl K100	Benzyl Alcohol, Methylchloroisothiazoline, Methylisothiazoline
5	Germaben II-E	Propylene Glycol, Diazolidinyl Urea, Methylparabene, Propylparabene
	Glycerin	Glycerin
	Glycerol	Glycerin
	Imwitor 900	Glyceryl Stearate
10	Isolan PDI	Diisostearyl Polyglyceryl-3-Diisostearate
	Isopropylmyristat	Isopropyl Myristate
	Isopropylpalmitat	Isopropyl Palmitate
	Karion F flüssig	Sorbitol
15	Lanette 18	Stearyl Alcohol
	Lanette O	Cetearyl Alcohol
	Lanolin	Lanolin
	Lunacera M	Microwax
	Luvitol EHO	Cetearyl Octanoate
20	Magnesiumsulfat	Magnesium Sulfate
	Miglyol 812	Caprylic/Capric Triglyceride
	Miglyol 812 Neutralöl	Caprylic/Capric Triglyceride
	Mirasil CM	Cyclomethicone
	Mirasil DM 350	Dimethicone
25	Oxynex K flüssig	PEG-8, Tocopherol, Ascorbyl Palmi- tate, Ascorbic Acid, Citric Acid
	Paraffin	Mineral Oil
	Paraffin, liquid	Mineral Oil
	Propandiol-1,2	Propylene Glycol
30	Rutin	Rutin
	Tegin M	Glyceryl Stearate
	Teginacid H	Glyceryl Stearate (and) Ceteth-20
	Tego Care 450	Polyglyceryl-3 Methylglucose Distearate
	Titriplex III	Disodium EDTA
35	Trihydroxyethylrutin	Troloxerutin
	Vitamin K1	Phytonadione

**Beispiele 1-3:
BHT als Antioxidans**

5 Beispiel 1

Aus folgenden Komponenten werden erfindungsgemäße O/W-Emulsionen enthaltend Vitamin K1 hergestellt:

				<u>Gew.-%</u>
10	A Paraffin	(Art.-Nr. 107160)	(1)	8,0
	Isopropylmyristat	(Art.-Nr. 822102)	(1)	7,0
	Lanette O		(2)	3,0
	Arlacel 165V		(3)	5,0
15	BHT		(4)	x
	B Wasser, demineralisiert			ad 100
	Glycerol, 87%	(Art.-Nr. 104091)	(1)	3,0
	Konservierungsmittel			q.s.
20	C Vitamin K1	(Art.-Nr. 501890)	(1)	1,0

In Beispiel 1A ist $x = 0,05$ und in Beispiel 1B ist $x = 0,1$.

25

Als Konservierungsmittel können
0,05 % Propyl-4-hydroxybenzoat (Art.-Nr. 130173) oder
0,15 % Methyl-4-hydroxybenzoat (Art.-Nr. 130174)
verwendet werden.

30

Herstellung:

Die Phasen A und B werden separat auf 75 °C erwärmt und anschließend Phase A unter Rühren in die Phase B eingetragen. Die vereinigten Phasen werden homogenisiert. Danach wird unter Rühren abgekühlt und bei 30 °C

35

Phase C zugesetzt.

Eigenschaften:

Die Emulsionen sind schwach gelb gefärbt und besitzen einen pH-Wert von 5,7.

5 **Bezugsquellen:**

- (1) Merck KGaA
- (2) Henkel KGaA
- (3) Uniqema
- (4) Rhodia

10

Die Emulsionen der Beispiele 1A und 1B werden einen Monat an der Luft unter Tageslicht gelagert. Als Vergleich dient eine analoge O/W-Emulsion, die jedoch kein BHT enthält. Die Cremes der Beispiele 1A und 1B zeigen nach dieser Zeit eine deutlich geringere Verfärbung als die Emulsion ohne BHT. Die Emulsionen der Beispiele 1A und 1B zeigen keinen Unterschied in der Verfärbung.

15

Beispiel 2

20 Aus folgenden Komponenten wird eine erfindungsgemäße W/O-Emulsion enthaltend Vitamin K1 hergestellt:

				<u>Gew.-%</u>
25	A Arlacel 1689		(3)	6,0
	Paraffin, liquid	(Art.-Nr 107162)	(1)	17,0
	Isopropylmyristat	(Art.-Nr. 822102)	(1)	5,0
	BHT		(4)	0,05
30	B Wasser, demineralisiert			ad 100
	Glycerol, 87%	(Art.-Nr. 104091)	(1)	4,0
	Magnesiumsulfat	(Art.-Nr. 105886)	(1)	0,5
	Konservierungsmittel			q.s.
35	C Vitamin K1	(Art.-Nr. 501890)	(1)	1,0

Als Konservierungsmittel können

0,05 % Propyl-4-hydroxybenzoat (Art.-Nr. 130173) oder

0,15 % Methyl-4-hydroxybenzoat (Art.-Nr. 130174)

verwendet werden.

5

Herstellung:

Die Phasen A und B werden separat auf 75 °C erwärmt und anschließend Phase B unter Rühren in die Phase A eingetragen. Die vereinigten Phasen werden homogenisiert. Danach wird unter Rühren abgekühlt und bei 30 °C Phase C zugesetzt.

10

Eigenschaften:

Die Emulsion ist schwach gelb gefärbt.

15

Bezugsquellen:

(1) Merck KGaA

(2) Henkel KGaA

(3) Uniqema

(4) Rhodia

20

Die Emulsion des Beispiels 2 wird analog denen der Beispiele 1A und 1B getestet. Die Emulsion des Beispiels 2 zeigt eine signifikant geringere Verfärbung als die Emulsion des Beispiels 1A.

25

Beispiel 3

Aus folgenden Komponenten wird eine erfindungsgemäße W/O-Emulsion enthaltend Vitamin K1 hergestellt:

30

			<u>Gew.-%</u>
A	Isolan PDI	(3)	3,0
	Paraffin, liquid	(1)	17,0
	Isopropylmyristat	(Art.-Nr. 822102) (1)	5,0
35	Bienenwachs	(Art.-Nr. 111544) (1)	0,2
	Cutina HR	(2)	0,3

	BHT	(4)	0,05
	B Wasser, demineralisiert		ad 100
5	Glycerol, 87% (Art.-Nr. 104091)	(1)	4,0
	Magnesiumsulfat	(1)	1,0
	Konservierungsmittel		q.s.
10	C Vitamin K1 (Art.-Nr. 501890)	(1)	1,0
	Als Konservierungsmittel können 0,05 % Propyl-4-hydroxybenzoat (Art.-Nr. 130173) oder 0,15 % Methyl-4-hydroxybenzoat (Art.-Nr. 130174) verwendet werden.		
15	Herstellung: Die Phasen A und B werden separat auf 75 °C erwärmt und anschließend Phase B unter Rühren in die Phase A eingetragen. Die vereinigten Phasen werden homogenisiert. Danach wird unter Rühren abgekühlt und bei 30 °C		
20	Phase C zugesetzt.		
	Eigenschaften: Die Emulsion ist schwach gelb gefärbt.		
25	Bezugsquellen:		
	(1) Merck KGaA		
	(2) Henkel KGaA		
	(3) Uniqema		
	(4) Rhodia		
30			
	Die Emulsion des Beispiels 3 wird analog denen der Beispiele 1A und 1B getestet. Die Emulsion des Beispiels 3 zeigt eine signifikant geringere Verfärbung als die Emulsion des Beispiels 1A. Die Verfärbung der		
35			

Emulsion des Beispiels 3 ist geringfügig stärker ausgeprägt als die Verfärbung der Emulsion des Beispiels 2.

5 **Beispiele 4-5:**
Bioflavonoide als Antioxidantien

Beispiel 4

10 Aus folgenden Komponenten werden erfindungsgemäße O/W-Emulsionen
enthaltend Vitamin K1 hergestellt:

				<u>Gew.-%</u>
	A Paraffin	(Art.-Nr. 107160)	(1)	8,0
	Isopropylmyristat	(Art.-Nr. 822102)	(1)	7,0
15	Lanette O		(2)	3,0
	Arlacel 165V		(3)	5,0
	B Wasser, demineralisiert			ad 100
	Glycerol, 87%	(Art.-Nr. 104091)	(1)	3,0
20	Konservierungsmittel			q.s.
	Trihydroxyethylrutin	(Art.-Nr. 509002)	(1)	x
	C Vitamin K1	(Art.-Nr. 501890)	(1)	1,0

25 In Beispiel 4A ist $x = 0,05$, in Beispiel 4B ist $x = 0,1$, in Beispiel 4C ist
 $x = 0,5$ und in Beispiel 4D ist $x = 1,0$.

30 Als Konservierungsmittel können
0,05 % Propyl-4-hydroxybenzoat (Art.-Nr. 130173) oder
0,15 % Methyl-4-hydroxybenzoat (Art.-Nr. 130174)
verwendet werden.

35

Herstellung:

Die Phasen A und B werden separat auf 75 °C erwärmt und anschließend Phase A unter Rühren in die Phase B eingetragen. Die vereinigten Phasen werden homogenisiert. Danach wird unter Rühren abgekühlt und bei 30 °C Phase C zugesetzt.

Bezugsquellen:

- (1) Merck KGaA
- (2) Henkel KGaA
- (3) Uniqema

Die Emulsionen des Beispiels 4 werden analog denen der Beispiele 1A und 1B getestet. Die Emulsionen des Beispiels 4 zeigen eine signifikant geringere Verfärbung als die Emulsion des Beispiels 1A. Zudem läßt sich feststellen, daß die Verfärbung mit steigender Konzentration an Trihydroxyethylrutin geringer wird und die Emulsionen mit 0,5 Gew.-% und 1,0 Gew.-% Trihydroxyethylrutin am geringsten verfärbt sind. Die Emulsionen der Beispiele 4C und 4D (0,5 Gew.-% und 1,0 Gew.-% Trihydroxyethylrutin) zeigen keine Unterschiede in der Verfärbung.

Beispiel 5

Aus folgenden Komponenten werden erfindungsgemäße O/W-Emulsionen enthaltend Vitamin K1 hergestellt:

		<u>Gew.-%</u>
30	A Tego Care 450	(5) 3,0
	Tegin M	(5) 1,0
	Lanette 18	(2) 1,0
	Miglyol 812	(2) 7,0
	Mirasil DM 350	(4) 0,5
35	Mirasil CM	(4) 2,0
	Isopropylpalmitat	(1) 5,0

	BHT		(4)	x
	Rutin	(Art.-Nr. 500017)	(1)	y
5	B Wasser, demineralisiert			ad 100
	Glycerol, 87%	(Art.-Nr. 104091)	(1)	3,0
	Konservierungsmittel			q.s.
	Trihydroxyethylrutin	(Art.-Nr. 509002)	(1)	z
10	C Vitamin K1	(Art.-Nr. 501890)	(1)	1,0

- In Beispiel 5A ist $x = 0,05$, $y = 0$ und $z = 0$;
in Beispiel 5B ist $x = 0$, $y = 0$ und $z = 0,1$;
in Beispiel 5C ist $x = 0$, $y = 0$ und $z = 0,5$;
15 in Beispiel 5D ist $x = 0$, $y = 0,1$ und $z = 0$ und
in Beispiel 5E ist $x = 0$, $y = 0,5$ und $z = 0$.

- Als Konservierungsmittel können
20 0,05 % Propyl-4-hydroxybenzoat (Art.-Nr. 130173) oder
0,15 % Methyl-4-hydroxybenzoat (Art.-Nr. 130174)
verwendet werden.

- Herstellung:
25 Die Phasen A und B werden separat auf 70 °C erwärmt und anschließend
Phase A unter Rühren in die Phase B eingetragen. Die vereinigten Phasen
werden homogenisiert. Danach wird unter Rühren abgekühlt und bei 30 °C
Phase C zugesetzt.

- 30 Bezugsquellen:
(1) Merck KGaA
(2) Henkel KGaA
(3) Uniqema
(4) Rhodia
35 (5) Th. Goldschmidt AG

Die Emulsionen des Beispiels 5 werden analog denen der Beispiele 1A und 1B getestet. Die Emulsionen der Beispiele 5B und 5C (Trihydroxyethylrutin als Antioxidans) zeigen die geringste Veränderung der Farbe, dann die Emulsionen der Beispiele 5D und 5E (Rutin als Antioxidans) und schließlich zeigt die Emulsion des Beispiels 5A im Vergleich die stärkste Veränderung der Farbe.

10 **Beispiele 6-10** **Formulierungen enthaltend UV-Filter**

Beispiel 6

15 Aus folgenden Komponenten wird eine erfindungsgemäße O/W-Emulsion enthaltend Vitamin K1 hergestellt:

				<u>Gew.-%</u>
	A Arlacel 165V	(2)		10,0
	Paraffin flüssig	(Art.-Nr. 1.07162)	(1)	25,0
20	Cetylalkohol	(Art.-Nr. 1.00989)	(1)	2,0
	Lanolin	(3)		2,0
	Oxynex K flüssig	(Art.-Nr. 1.08324)	(1)	0,05
	B Zinkoxid	(Art.-Nr. 1.30148)	(1)	10,0
25	Karion F flüssig	(Art.-Nr. 1.02993)	(1)	3,0
	Glycerin	(Art.-Nr. 1.04093)	(1)	2,0
	Titriplex III	(Art.-Nr. 1.08421)	(1)	0,05
	Germaben II-E	(4)		0,5
	Wasser, demineralisiert			ad 100
30	C Vitamin K1	(1)		1,0

35

Herstellung:

Die Phase A wird auf 75 °C und Phase B separat auf 80 °C erwärmt und anschließend Phase B unter Rühren langsam in die Phase A eingetragen. Die vereinigten Phasen werden homogenisiert. Danach wird unter Rühren abgekühlt und bei 35 °C Phase C zugesetzt.

Bezugsquellen:

- (1) Merck KGaA
- (2) ICI
- (3) Henry Lamotte
- (4) ISP

Das Zinkoxid wirkt der Verfärbung der Emulsion durch Lagerung unter Tageslicht signifikant entgegen.

Beispiel 7

Aus folgenden Komponenten werden erfindungsgemäße O/W-Emulsionen enthaltend Vitamin K1 hergestellt:

				<u>Gew.-%</u>
	A Eusolex T-2000	(Art.-Nr. 105373)	(1)	a
	Eusolex 4360	(Art.-Nr. 105376)	(1)	b
	Emulgator E2155		(2)	2,0
25	Teginacid H		(2)	2,0
	Luvitol EHO		(3)	6,0
	Imwitor 900		(4)	3,0
	Cetiol		(5)	5,0
	Lunacera M		(6)	1,0
30	Miglyol 812 Neutralöl		(4)	c
	Antaron V-220		(7)	1,0
	B Propandiol-1,2	(Art.-Nr. 107478)	(1)	4,0
	Wasser, demineralisiert			ad 100
35	Germaben II-E		(7)	0,5

C Vitamin K1

(1)

1,0

In Beispiel 7A ist $a = 6,0$, $b = 3,0$ und $c = 3,0$

In Beispiel 7B ist $a = 6,0$, $b = 0$ und $c = 6,0$

5 In Beispiel 7C ist $a = 0$, $b = 3,0$ und $c = 3,0$

Herstellung:

10 Die Phase A wird auf $75\text{ }^{\circ}\text{C}$ und Phase B separat auf $80\text{ }^{\circ}\text{C}$ erwärmt und anschließend Phase B unter Rühren langsam in die Phase A eingetragen. Die vereinigten Phasen werden homogenisiert. Danach wird unter Rühren abgekühlt und bei $35\text{ }^{\circ}\text{C}$ Phase C zugesetzt.

15 Bezugsquellen:

(1) Merck KGaA

(2) Th. Goldschmidt

(3) BASF AG

(4) Hüls Troisdorf AG

20 (5) Henkel KGaA

(6) H.B. Fuller GmbH

(7) ISP

25 Im folgenden wird die Verfärbung der Emulsionen nach folgenden Einflüssen qualitativ untersucht. Hierbei bedeutet z.B. "Emulsion 1 < Emulsion 2", daß sich Emulsion 1 in signifikanter Weise weniger stark verfärbt als Emulsion 2. "<<" bedeutet, daß dieser Effekt besonders deutlich ausgeprägt ist.

30

35

Lagerung unter Einfluß von Tageslicht (4 Wochen):

Emulsion 7A < Emulsion 7B < Emulsion 7C

Einwirkung von UV-Licht (15 min.; Gerät 'Suntest CPS', 80 W/m²):

5 Emulsion 7A < Emulsion 7C << Emulsion 7B

Lagerung unter Lichtausschluß (4 Wochen):

Emulsion 7B < Emulsion 7A < Emulsion 7C

10 Die Kombination der UV-Filter Eusolex T-2000 und Eusolex 4360 wirkt der Verfärbung der Emulsion insgesamt signifikant stärker entgegen als die genannten UV-Filter alleine.

Beispiel 8

15 Aus folgenden Komponenten werden erfindungsgemäße O/W-Emulsionen enthaltend Vitamin K1 hergestellt:

				<u>Gew.-%</u>
	A Eusolex 2292	(Art.-Nr. 1.05382)	(1)	a
20	Eusolex 4360	(Art.-Nr. 1.05376)	(1)	b
	Emulgator E2155		(2)	3,0
	Teginacid H		(2)	3,0
	Luvitol EHO		(3)	c
	Imwitor 900		(4)	3,0
25	Cetiol		(5)	4,0
	Lunacera M		(6)	1,0
	Miglyol 812 Neutralöl		(4)	3,0
	B Eusolex T-AQUA		(1)	d
30	Propandiol-1,2	(Art.-Nr. 1.07478)	(1)	4,0
	Allantoin		(1)	0,2
	Germaben II-E		(7)	0,5
	Wasser, demineralisiert			ad 100
35	C Vitamin K1		(1)	1,0

In Beispiel 8A ist $a = 7,0$, $b = 3,0$, $c = 10,5$ und $d = 16,7$

In Beispiel 8B ist $a = 0$, $b = 0$, $c = 20,5$ und $d = 16,7$

In Beispiel 8C ist $a = 7,0$, $b = 3,0$, $c = 13,5$ und $d = 0$

5

Herstellung:

Die Phase A wird auf 75 °C und Phase B separat auf 80 °C erwärmt und anschließend Phase B unter Rühren langsam in die Phase A eingetragen.

10 Die vereinigten Phasen werden homogenisiert. Danach wird unter Rühren abgekühlt und bei 35 °C Phase C zugesetzt.

Bezugsquellen:

- 15 (1) Merck KGaA
(2) Th. Goldschmidt
(3) BASF AG
(4) Hüls Troisdorf AG
(5) Henkel KGaA
20 (6) H.B. Fuller GmbH
(7) ISP

Im folgenden wird die Verfärbung der Emulsionen nach folgenden
25 Einflüssen qualitativ untersucht. Hierbei bedeutet z.B. "Emulsion 1 < Emulsion 2", daß sich Emulsion 1 in signifikanter Weise weniger stark verfärbt als Emulsion 2. "<<" bedeutet, daß dieser Effekt besonders deutlich ausgeprägt ist. "Emulsion 1 ~ Emulsion 2" bedeutet, daß Emulsion 1 nach dem entsprechenden Einfluß in ähnlicher Weise verfärbt ist wie
30 Emulsion 2.

35

Lagerung unter Einfluß von Tageslicht (4 Wochen):

Emulsion 8A < Emulsion 8B << Emulsion 8C

Einwirkung von UV-Licht (15 min.; Gerät 'Suntest CPS', 80 W/m²):

5 Emulsion 8A << Emulsion 8C < Emulsion 8B

Lagerung unter Lichtausschluß (4 Wochen):

Emulsion 8A ~ Emulsion 8B << Emulsion 8C

10

Alle genannten UV-Filter-Kombinationen zeigen eine signifikante Verbesserung der Farbstabilität. Die besten Ergebnisse werden mit Titandioxid erzielt bzw. nach UV-Bestrahlung mit Titandioxid unter gleichzeitiger Anwesenheit von Eusolex 2292 und Eusolex 4360.

15

Beispiel 9

Aus folgenden Komponenten wird eine erfindungsgemäße W/O-Emulsion enthaltend Vitamin K1 hergestellt:

20

				<u>Gew.-%</u>
	A Eusolex 2292	(Art.-Nr. 1.05382)	(1)	7,0
	Eusolex 9020	(Art.-Nr. 1.05844)	(1)	2,0
	Isolan PDI		(2)	3,0
25	Cetiol V		(3)	6,0
	Luvitol EHO		(4)	6,5
	Lunacera M		(5)	0,5
	B Glycerin (etwa 87%)	(Art.-Nr. 1.04091)	(1)	3,0
30	Magnesiumsulfat			
	Heptahydrat	(Art.-Nr. 1.05882)	(1)	1,0
	Germaben II-E		(6)	0,5
	Wasser, demineralisiert			ad 100
35	C Vitamin K1		(1)	1,0

Herstellung:

Die Phase A wird auf 75 °C und Phase B separat auf 80 °C erwärmt und anschließend Phase B unter Rühren langsam in die Phase A eingetragen.

- 5 Die vereinigten Phasen werden homogenisiert. Danach wird unter Rühren abgekühlt und bei 35 °C Phase C zugesetzt.

Bezugsquellen:

- (1) Merck KGaA
 10 (2) Th. Goldschmidt AG
 (3) Henkel KGaA
 (4) BASF AG
 (5) H.B. Fuller GmbH
 (6) ISP

15

Die Kombination der Lichtschutzfilter Eusolex 2292 und Eusolex 9020 wirkt der Verfärbung der Emulsion durch Lagerung unter Tageslicht, durch UV-Bestrahlung und durch Lagerung unter Lichtausschluß signifikant entgegen.

20

Beispiel 10

Aus folgenden Komponenten wird eine erfindungsgemäße W/O-Emulsion enthaltend Vitamin K1 hergestellt:

25

			<u>Gew.-%</u>
	A Eusolex T-2000	(Art.-Nr. 1.05373) (1)	3,0
	Eusolex 4360	(Art.-Nr. 1.05376) (1)	2,0
	Isolan PDI	(2)	3,0
30	Cetiol V	(3)	8,0
	Luvitol EHO	(4)	8,5
	Lunacera M	(5)	0,5

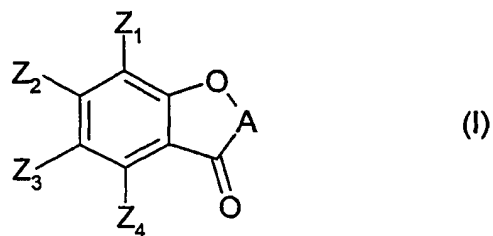
35

5	B Glycerin (etwa 87%)	(Art.-Nr. 1.04091)	(1)	3,0
	Magnesiumsulfat			
	Heptahydrat	(Art.-Nr. 1.05882)	(1)	1,0
	Euxyl K100		(6)	0,5
	Wasser, demineralisiert			ad 100
	C Vitamin K1		(1)	1,0
10	Herstellung:			
	Die Phase A wird auf 75 °C und Phase B separat auf 80 °C erwärmt und anschließend Phase B unter Rühren langsam in die Phase A eingetragen. Die vereinigten Phasen werden homogenisiert. Danach wird unter Rühren abgekühlt und bei 35 °C Phase C zugesetzt.			
15				
	Bezugsquellen:			
	(1)	Merck KGaA		
	(2)	Th. Goldschmidt AG		
20	(3)	Henkel KGaA		
	(4)	BASF AG		
	(5)	H.B. Fuller GmbH		
	(6)	Schülke & Mayr		
25	Diese Emulsion zeigt eine deutlich geringere Verfärbung im Vergleich zu den in den Beispielen 6-9 untersuchten Emulsionen.			
30				
35				

Patentansprüche

1. Kosmetische oder dermatologische Formulierung enthaltend Hilfs-
und/oder Trägerstoffe sowie einen oder mehrere Wirkstoffe
5 ausgewählt aus Phyllochinon, 2-Hydroxy-5-methylaurophe-
nonoxim, Vitamin A und seinen Derivaten, Vitamin E und seinen Derivaten,
Vitamin H, Allantoin, Bisabolol, Nicotinsäurederivaten und Coffein,
dadurch gekennzeichnet, daß zusätzlich
- 10 (a) ein oder mehrere Antioxidantien
und/oder
(b) ein oder mehrere UV-Filter
15 enthalten ist.
2. Kosmetische oder dermatologische Formulierung nach Anspruch 1,
dadurch gekennzeichnet, daß als Wirkstoff Phyllochinon und/oder
20 2-Hydroxy-5-methylaurophe-
nonoxim enthalten ist.
3. Kosmetische oder dermatologische Formulierung nach einem der
Ansprüche 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß als Antioxidans
Butylhydroxytoluol enthalten ist.
25
4. Kosmetische oder dermatologische Formulierung nach einem der
Ansprüche 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß als Antioxidans
eine oder mehrere Verbindungen ausgewählt aus Flavonoiden
und/oder Coumaranonen enthalten ist.
30
5. Kosmetische oder dermatologische Formulierung nach Anspruch 4,
dadurch gekennzeichnet, daß die Flavonoide und Coumaranone
ausgewählt sind aus den Verbindungen der Formel (I):
35

5



worin

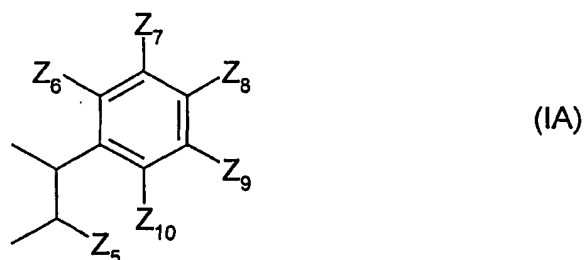
10

Z₁ bis Z₄ jeweils unabhängig voneinander H, OH, Alkoxy, Hydroxyalkoxy, Mono- oder Oligoglycosidreste bedeuten und wobei die Alkoxy- und Hydroxyalkoxygruppen verzweigt und unverzweigt sein und 1 bis 18 C-Atome aufweisen können und wobei an die Hydroxygruppen der genannten Reste auch Sulfat oder Phosphat gebunden sein kann,

15

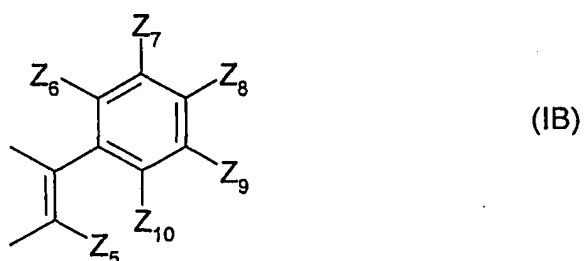
A ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus den Teilformeln (IA), (IB) und (IC)

20



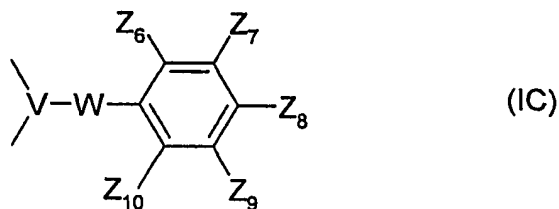
25

30



35

5



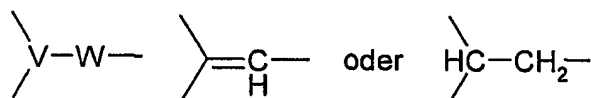
10

Z_5 H, OH oder OR,

R einen Mono- oder Oligoglykosidrest,

Z_6 bis Z_{10} die Bedeutung der Reste Z_1 bis Z_4 besitzen, und

15



bedeutet.

20

6. Kosmetische oder dermatologische Formulierung nach Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, daß das Flavonoid Rutin oder Troxerutin ist.
7. Kosmetische oder dermatologische Formulierung nach einem der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, daß der eine oder die mehreren UV-Filter ausgewählt sind aus folgenden Substanzen: Zinkoxid, Titandioxid, 3-(4'-Methylbenzyliden)-dl-kampfer, 1-(4-tert-Butylphenyl)-3-(4-methoxyphenyl)propan-1,3-dion, 4-Isopropyl-dibenzoylmethan, 2-Hydroxy-4-methoxybenzophenon, Methoxy-zimtsäureoctylester, 3,3,5-Trimethylcyclohexylsalicylat, 4-(Dimethylamino)benzoesäure-2-ethylhexylester, 2-Cyano-3,3-diphenylacrylsäure-2-ethylhexylester, 2-Phenylbenzimidazol-5-sulfonsäure sowie ihren Kalium-, Natrium- und Triethanolaminsalzen.

35

8. Kosmetische oder dermatologische Formulierung nach Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, daß als UV-Filter Zinkoxid und/oder Titandioxid enthalten ist.
- 5 9. Kosmetische oder dermatologische Formulierung nach Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, daß als UV-Filter Titandioxid und ein oder mehrere weitere UV-Filter ausgewählt aus 3-(4'-Methylbenzyliden)-di-
kampfer, 1-(4-tert-Butylphenyl)-3-(4-methoxyphenyl)propan-1,3-dion,
10 4-Isopropylidibenzoylmethan, 2-Hydroxy-4-methoxybenzophenon, Methoxyzimtsäureoctylester, 3,3,5-Trimethylcyclohexylsalicylat, 4-(Dimethylamino)benzoesäure-2-ethylhexylester, 2-Cyano-3,3-diphenylacrylsäure-2-ethylhexylester, 2-Phenylbenzimidazol-5-sulfonsäure sowie ihren Kalium-, Natrium- und Triethanolaminsalzen enthalten ist.
- 15 10. Kosmetische oder dermatologische Formulierung nach Anspruch 9, dadurch gekennzeichnet, daß die weiteren UV-Filter ausgewählt sind aus 2-Hydroxy-4-methoxybenzophenon und Methoxyzimtsäureoctylester.
- 20 11. Kosmetische oder dermatologische Formulierung nach einem der Ansprüche 1 bis 10, dadurch gekennzeichnet, daß der Anteil der Wirkstoffe von 0,001 bis 20 Gew.%, der Anteil der einen oder der mehreren Antioxidantien von 0,001 bis 5 Gew.% und der Anteil der
25 einen oder der mehreren UV-Filter von 0,05 bis 20 Gew.%, jeweils bezogen auf die gesamte Formulierung, ist.
- 30 12. Kosmetische oder dermatologische Formulierung nach einem der Ansprüche 1 bis 11, dadurch gekennzeichnet, daß sie in Form einer Lösung, einer Suspension, einer Emulsion, einer Paste, einer Salbe, eines Gels, einer Creme, einer Lotion, eines Puders, einer Seife, eines tensidhaltigen Reinigungspräparates, eines Öls, eines Lippenstifts, eines Lippenpflegestifts, einer Mascara, eines Eyeliners, von Lidschatten, von Rouge, eines Puder-, Emulsions- oder Wachs-
35 Make ups, eines Sonnenschutz-, Prä-Sun- und After-

Sun-Präparats oder eines Sprays, eines Sticks, Shampoos oder Duschbads vorliegt.

- 5 13. Kosmetische oder dermatologische Formulierung nach Anspruch 12, dadurch gekennzeichnet, daß sie in Form einer W/O-Emulsion vorliegt.
- 10 14. Verwendung von einer oder mehreren Verbindungen ausgewählt aus Antioxidantien und UV-Filtern zum Schutz und/oder zur Stabilisierung von in einer kosmetischen oder dermatologischen Formulierung enthaltenen Wirkstoffen ausgewählt aus Phyllochinon, 2-Hydroxy-5-methylaurophe-
nnoxim, Vitamin A und seinen Derivaten, Vitamin E und seinen Derivaten, Vitamin H, Allantoin, Bisabolol, Nicotinsäure-
derivaten und Coffein.
- 15 15. Verwendung von einem oder mehreren Wirkstoffen ausgewählt aus Phyllochinon, 2-Hydroxy-5-methylaurophe-
nnoxim, Vitamin A und seinen Derivaten, Vitamin E und seinen Derivaten, Vitamin H, Allantoin, Bisabolol, Nicotinsäure-
derivaten und Coffein und einer oder
20 mehreren Substanzen ausgewählt aus Antioxidantien und/oder UV-Filtern zur Herstellung einer kosmetischen oder dermatologischen Formulierung.
- 25 16. Verwendung nach Anspruch 15 zum Schutz oder zur Pflege der menschlichen oder tierischen Haut.
- 30 17. Verfahren zur Herstellung einer kosmetischen oder dermatologischen Formulierung, dadurch gekennzeichnet, daß man einen oder mehrere Wirkstoffe ausgewählt aus Phyllochinon, 2-Hydroxy-5-methylaurophe-
nnoxim, Vitamin A und seinen Derivaten, Vitamin E und seinen Derivaten, Vitamin H, Allantoin, Bisabolol, Nicotinsäure-
derivaten und Coffein und eine oder mehrere
35 Substanzen ausgewählt aus Antioxidantien und UV-Filtern gegebenenfalls mit Hilfs- und/oder Trägerstoffen in eine geeignete kosmetische oder dermatologische Formulierungsform bringt.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 01/00396

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
 IPC 7 A61K7/00 A61K7/48

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 5 972 993 A (PTCHELINTSEV DMITRI) 26 October 1999 (1999-10-26) claims 1,6,17	1,4-6, 12-17
X	US 5 665 367 A (BURGER ALLAN ROBERT ET AL) 9 September 1997 (1997-09-09) claim 1	1,4, 12-17
P,X	DE 198 34 818 A (MERCK PATENT GMBH) 3 February 2000 (2000-02-03) page 6, line 30,31; claims 1,4,7,19	1,12-17

☐ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

T later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

X document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

Y document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

& document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

1 June 2001

Date of mailing of the international search report

11/06/2001

Name and mailing address of the ISA
 European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
 NL - 2280 HV Rijswijk
 Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
 Fax: (+31-70) 340-3018

Authorized officer

Beyss, E

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

In International Application No

PCT/EP 01/00396

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 5972993	A	26-10-1999	NONE	
US 5665367	A	09-09-1997	NONE	
DE 19834818	A	03-02-2000	AU 5163199 A WO 0007559 A EP 1100453 A	28-02-2000 17-02-2000 23-05-2001

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 01/00396

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
IPK 7 A61K7/00 A61K7/48

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
IPK 7 A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	US 5 972 993 A (PTCHELINTSEV DMITRI) 26. Oktober 1999 (1999-10-26) Ansprüche 1,6,17	1,4-6, 12-17
X	US 5 665 367 A (BURGER ALLAN ROBERT ET AL) 9. September 1997 (1997-09-09) Anspruch 1	1,4, 12-17
P,X	DE 198 34 818 A (MERCK PATENT GMBH) 3. Februar 2000 (2000-02-03) Seite 6, Zeile 30,31; Ansprüche 1,4,7,19	1,12-17

☐ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen☒ Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

A Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

E älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

L Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

O Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

P Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

T Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

X Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

Y Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

Z Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

1. Juni 2001

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

11/06/2001

Name und Postanschrift der internationalen Recherchenbehörde
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Beyss, E

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

In ☐ ionales Aktenzeichen

PCT/EP 01/00396

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument		Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie		Datum der Veröffentlichung
US 5972993	A	26-10-1999	KEINE		
US 5665367	A	09-09-1997	KEINE		
DE 19834818	A	03-02-2000	AU	5163199 A	28-02-2000
			WO	0007559 A	17-02-2000
			EP	1100453 A	23-05-2001